

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 240

Travail de la Clinique Médicale du Professeur ROQUE

RECHERCHES

SUR LA

RÉACTION DE L'URINE

au cours de la

Tuberculose pulmonaire

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 21 Décembre 1925

PAR

Natalia ROUMIANTZEFF

né à WLADIVOSTOK (Primorsk), le 19 Septembre 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-55

1925

RECHERCHES SUR LA RÉACTION DE L'URINE
AU COURS
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 240

Travail de la Clinique Médicale du Professeur ROQUE

RECHERCHES

SUR LA

RÉACTION DE L'URINE

au cours de la

Tuberculose pulmonaire

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 21 Décembre 1925

PAR

Natalia ROUMIANTZEFF

né à WLADIVOSTOK (Primorsk), le 19 Septembre 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	MARTIN (Etienne)
Pharmacologie	COURMONT (P.)
	PIC
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Puériculture et hygiène de la première enfance	MM. CHATIN
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER (V.)	MAZEL
GARIN	DUROUX	ROUBIER	SANTY
SAVY	TRILLAT	FAVRE	DUNET
FROMENT	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
THEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)
PIERY	ROCHAIX	LEULIER	NOEL
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ROQUE, président ; CORDIER, assesseur ;

ROUBIER et CHALIER J., agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma grande affection.

A MA SŒUR

Avec tout mon dévouement et toute mon affection.

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR ROQUE

Professeur de Clinique Médicale

Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de ma thèse.

A M. LE PROFESSEUR LEPINE

Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique

Chevalier de la Légion d'Honneur

Avec l'hommage de ma gratitude.

A M. LE PROFESSEUR P. COURMONT

Professeur d'Hygiène

Officier de la Légion d'Honneur

Pour le remercier de l'intérêt bienveillant qu'il m'a porté.

A MES JUGES

A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTÉ

Respects et reconnaissance.

A M. BOULUD

Pharmacien chef des Hospices civils de Lyon

En le remerciant de m'avoir initiée aux travaux de laboratoire.

A M. LE DOCTEUR P. DELORE

Moniteur de la Clinique médicale

Interne des Hôpitaux

Qui m'a inspiré le sujet de ma thèse et qui m'a dirigée dans mes recherches, avec toute ma sympathie.

AVANT - PROPOS

Après avoir suivi pendant trois années scolaires la clinique médicale de M. le Professeur Roque, nous ne pouvons quitter la Faculté de Lyon sans lui exprimer notre profonde gratitude.

La bonté et l'intérêt qu'il nous a toujours manifestés nous créent une dette de reconnaissance, et nous laisseront de lui un souvenir qui sera le plus durable de nos études médicales.

RECHERCHES SUR LA RÉACTION DE L'URINE AU COURS DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

INTRODUCTION

La question de la réaction de l'urine chez les tuberculeux pulmonaires n'est point nouvelle ; déjà en 1892 apparaît un article de HALE WHITE à ce sujet. Il y a une vingtaine d'années, cette question préoccupait encore certains esprits médicaux ; puis elle tomba dans l'oubli.

Aujourd'hui nous la reprenons avec plus de précision grâce aux progrès qu'ont fait depuis, la physique et la chimie dans l'évaluation du degré de l'acidité ou de l'alcalinité des solutions.

Cet ouvrage comprendra *deux parties* : la première concerne la *réaction normale* de l'urine, sa valeur physiologique, ses variations, et les techniques anciennes et modernes employées pour l'évaluer ; la deuxième partie expose les recherches qui ont été faites jusqu'à présent sur la *réaction de l'urine chez les tuberculeux pulmonaires* et fait part de nos recherches personnelles.

CHAPITRE PREMIER

ARTICLE PREMIER

La réaction de l'urine ; aperçu physiologique

La réaction de l'urine. — Les acides urinaires. — Le rôle du rein. — NH_3 urinaire. — Les variations physiologiques de l'acidité urinaire.

Tous les auteurs sont d'accord sur ce fait qu'une réaction *acide* est donnée par une urine normale à son émission et par le mélange des mêmes urines des 24 heures. D'une façon générale, l'acidité urinaire par litre qui est énoncée dans les précis et les traités est calculée sur les urines des 24 heures. Parce que : « la période des 24 heures se reproduit toujours sensiblement la même en faisant passer le sujet par les mêmes conditions de repos et de travail, de jeûne et d'alimentation, qui doit porter sur les aliments d'origine végétale et animale ». (BOUCHARD).

L'acidité urinaire est due à la dégradation des ali-

ments dans l'organisme, aliments qui libèrent un grand nombre d'acides dont l'acide sulfurique, l'acide phosphorique qui proviennent respectivement du soufre et du phosphore des protéiques et des nucléoprotéides ; l'acide urique, l'acide carbonique. Les aliments végétaux contiennent dans une large proportion des sels organiques d'alcalis, — tels les malates, tartrates, citrates acides de potasse et de soude ; leur combustion dans l'organisme les transforme en carbonates alcalins, qui viennent neutraliser partiellement la quantité relativement énorme d'acides apportée par les aliments albuminoïdes.

En effet l'ingestion de 100 gr. d'albumine, chez un adulte introduit dans l'organisme environ 1 gr. 50 de S ; les 0,7 de ce S subissent l'oxydation totale et produisent ainsi 3 gr. 20 de $\text{SO}^4 \text{H}^2$, — quantité capable de neutraliser l'alcali de près de un litre de sang ! Mais pour se défendre de l'action nuisible de ces acides, l'organisme produit lui-même de l' NH^3 , dont l'action neutralisante vient s'ajouter à celle des carbonates alcalins produits par l'alimentation végétale.

Dans tous les cas, dans l'alimentation de l'homme (alimentation mixte) les acides produits par la combustion des aliments l'emportent sur les bases, — et ainsi s'explique la réaction acide de l'urine.

Quels sont donc les acides qui donnent à l'urine sa réaction ?

HENDERSON et SPORO ont démontré que l'acide phosphorique des phosphates représente le facteur principal de l'acidité urinaire, car les 0,94 des phos-

phates urinaires s'y trouvent à l'état des sels monométalliques ou biacides PO^4MH^2 . L'opinion la plus en faveur consiste à faire dériver l'acidité urinaire des phosphates acides de soude. Puis vient comme agent d'acidité urinaire l'acide urique, dont les 0,37 se trouvent dans l'urine à l'état libre ; ensuite, l'acide carbonique de l'urine qui s'y trouve totalement à l'état de liberté.

Parmi les acides *minéraux* nous pouvons citer HCl , PO^4H^3 , SO^4H^2 , des traces d'acides nitrés. Le SO^4H^2 seul s'en va entièrement saturé par des bases, exception faite toutefois pour la fraction des éthérosulfates où la moitié de la base est neutralisée.

Parmi les acides *organiques* : l'acide urique, les urates acides, l'acide hippurique, les acides aminés, l'acide sulfocyanique ; des traces d'acides gras, qui sont des corps ternaires : acide oxalique, glucoronique, lactique, succinique, phospho-glycérique ; des traces d'acides aromatiques : acide para-oxy-phényl-acétique, acide para-hydro-coumarique. Mais tous ces corps interviennent très peu dans l'acidité urinaire. s'y trouvant en quantités trop faibles.

CAPRANICA enlevant par le noir animal les *pigments urinaires*, l'urobiline et l'urochrome, a observé que l'acidité urinaire diminuait ; donc les pigments urinaires ont leur part dans l'acidité de l'urine.

Il serait intéressant de poursuivre dans son cheminement à travers l'organisme, l'acide *phosphorique* qui contribue essentiellement à la réaction acide de l'urine. Arrivé dans l'organisme sous les formules complexes de divers protéiques et nucléoprotéides il

s'y libère et va se transformer grâce au sodium des carbonates du sang, en phosphate disodique et monoacide ; ce dernier arrive au rein et sera rejeté par lui sous forme de phosphate biacide et monosodique. Comment s'opère cette transformation et pourquoi ?

Il existe dans le sang un *équilibre acide : base*, *équilibre constant*. La nécessité de cette fixité du milieu intérieur était déjà établie par CL. BERNARD. Des facteurs multiples et puissants interviennent à chaque instant pour rompre l'équilibre du sang, mais sa stabilité est assurée par des *régulateurs*, dont le *rein* est celui qui possède l'activité la plus étendue. Aussitôt que sous une influence quelconque il y ait un excès d'acide ou de base dans le sang (l'équilibre acide : base est ainsi rompu), celui-ci cherche à s'en débarrasser pour regagner son équilibre. Le poumon éliminant les substances volatiles, au rein appartient le rôle d'éliminer des substances non volatiles celles qui n'ont pas pu être neutralisées par le jeu des réactions chimiques variées des protéines, des bicarbonates et des phosphates acides du plasma sanguin.

Mais dans la régulation sanguine le rein ne joue pas le simple rôle passif d'éliminer le trop-plein ; il fait preuve d'une activité propre : celle de *concentrer les ions H* de façon que leur concentration dans l'urine soit très supérieure à celle du sang. Déjà en 1891 LIEBERMANN sans se douter du pouvoir concentrateur du rein avait fait une expérience qui prouvait que la transformation des phosphates alcalins du sang en phosphates acides de l'urine est un processus

qui se déroule dans l'intimité même du tissu rénal. LIEBERMANN a fait digérer du tissu rénal dans du suc gastrique artificiel et est parvenu ainsi à isoler une substance semblable aux nucléines et qu'il a appelée lécithine-albumine. Lorsque l'on filtre sur elle une solution de phosphate disodique, — on obtient un filtratum à réaction acide (le résidu qui est sur le filtre conserve une réaction alcaline). C'est ainsi que s'expliquerait selon LIEBERMANN l'acidité des urines qui proviennent du sang alcalin. C'est donc une réponse à la question posée anciennement sous cette forme : pourquoi l'urine chez l'homme est-elle acide, tandis que le plasma du sang est alcalin ? Les théories classiques sur la sécrétion rénale (théories de LUDWIG, KORANYI, LAMY, MAYER et RATHERY) n'apportaient pas de solution à cette question.

Le rein possède en outre une autre faculté non moins importante, celle de *fabriquer de l' NH^3* aux dépens de l'urée sanguine. Jusqu'à présent l'on considérait l' NH^3 comme le résidu de la destruction des albuminoïdes ; ou bien l'on localisait sa formation au niveau du foie. Des expériences nouvelles (NASH et BENEDICT, AMBARD et SCHMIDT) localisent la formation de l' NH^3 au niveau du rein. Mais alors que pour NASH et BENEDICT l' NH^3 est formé *par* le rein, pour AMBARD et SCHMIDT il se forme *au niveau* du rein.

Selon AMBARD l' NH^3 se forme de la façon suivante : les bases libérées au niveau du rein lors de l'élimination des acides y produisent une hypéralcalinité passagère ; cette hypéralcalinité contribue à la décomposition de l'urée, décomposition qui fournit l' NH^3 .

Toutefois, cette opinion n'est pas encore classique, certains auteurs tendent à admettre que la formation de l' NH_3 n'est pas un phénomène local et rénal, mais général et tissulaire.

La sécrétion de l' NH_3 joue un grand rôle dans la *régulation sanguine* : « Si les acides combinés de l'urine emprunteraient les bases du sang pour se neutraliser, la réserve alcaline s'épuiserait partiellement. L' NH_3 est un corps d'épargne ; elle économise les bases de la réserve en s'y substituant ». (COSTE).

En effet, il est un fait classique élémentaire en physiologie normale que la quantité d' NH_3 urinaire est fonction de la quantité d'acide dans le sang. Ceci est une chose évidente, puisque l' NH_3 doit assurer la neutralisation d'une certaine quantité d'acides de l'organisme ; et la variation de la quantité d'acides est donc cause de la variation de la quantité d' NH_3 urinaire. Cette relation entre la teneur du sang en acide et la teneur de l'urine en NH_3 démontre l'intérêt qu'il y a de calculer l' NH_3 parallèlement à ce que l'on calcule l'acidité. La quantité normale de l' NH_3 par 24 heures est de 0,4-1 gr. ; la quantité d' NH_3 représente 5 ou 6 % de l'Az. total. Aussitôt que ces quantités sont dépassées on doit supposer l'intoxication acide. Pour illustrer la relation entre l' NH_3 urinaire et les acides du sang dans les cas pathologiques nous pouvons envisager cette relation par exemple dans le diabète (DELORE).

Enfin dans son rôle de régulateur, le rein en excréant les acides, retient une partie considérable des bases, qui étaient dans le sang en union chimique avec

les acides ; ces bases sont rejetées dans l'organisme où elles serviront à neutraliser d'autres acides. En somme, le rein *retient de l'alcali*, celui-ci servant de véhicule pour « mettre à la porte » c'est-à-dire amener au niveau du rein les acides qui se forment dans l'organisme, comme produits finaux de métabolisme.

L'acidité urinaire est sujette à de nombreuses *variations* ; ainsi un régime carnivore augmente l'acidité urinaire et un régime végétarien la diminue.

STRASSER et KUTHY ont observé qu'une hypéracidité urinaire est provoquée par le régime lacté, l'absorption d'alcool.

BUNGE dit que les céréales dont les graines sont riches en albumine et en acide phosphorique donnent, comme la viande une urine acide.

HENDERSON et PALMER seuls, puis avec NEWBURGH rapportent que l'acidité urinaire augmente dans un régime riche en protéines ; elle augmente encore plus dans un régime exclusivement carné et enfin diminue sous l'influence de l'alimentation végétarienne.

Nous pouvons ainsi multiplier à l'infini les exemples des variations de l'acidité urinaire avec la *qualité* des aliments ingérés.

Un rôle non moins important est joué par l'*état de jeûne* ou de *digestion*.

CL. BERNARD a démontré que chez un lapin mis au jeûne complet, l'urine devient acide.

LE NOIR et DE FOSSEY ont déterminé le pH des urines normales à jeun ; ils sont arrivés à conclure que malgré l'augmentation légère de l'acidité à jeun et au repos, et ceci depuis le réveil jusqu'à midi, il faut con-

sidérer les variations de l'acidité ionique urinaire à jeun comme minimales. D'après ces auteurs, dans les conditions de jeûne c'est dans le cas d'effort musculaire prolongé que l'on constaterait une augmentation de l'acidité, toutefois peu appréciable. Les mêmes auteurs concluent que l'acidité urinaire chez l'homme normal varie principalement sous l'influence des repas.

M.-P. WEILL nous rapporte que sous l'influence du jeûne l'acidité augmente ; dès le deuxième jour du jeûne il a constaté dans les urines de l'acétone, de l'acide Boxybutyrique.

Nous verrons que ce n'est pas seulement l'état de jeûne ou de digestion qui influe sur la réaction de l'urine ; même *le moment de la digestion* est un des facteurs essentiels de la variation de l'acidité urinaire.

Déjà en 1845 BENGE JONES écrivait que cinq ou six heures après les repas abondants riches en viande et trois heures après les petits repas, l'acidité urinaire présentait une baisse considérable et pouvait même être remplacée par une réaction alcaline au tournesol. Mais plus tard, lorsqu'intervenait l'action inverse de la sécrétion des sucs alcalins intestinaux, l'acidité urinaire se relevait.

On sait bien maintenant que la réaction de l'urine est en partie subordonnée à la sécrétion de l'HCl par l'estomac ; c'est ainsi que les urines atteignent leur maximum d'alcalinité au milieu de la digestion gastrique ; c'est ainsi que chez les hyperchlorhydriques les urines deviennent anormalement alcalines.

FISKE décrit au sujet de la réaction de l'urine, une

vague alcaline qui se produit pendant la digestion stomacale et qui se transforme en vague acide au moment où commence la digestion intestinale. Voici ce qui se produit selon FISKE : le NaCl et le CO^3NaH contenus dans le sang vont former l' HCl du suc gastrique et du CO^3Na^2 , suivant la formule :



Ce CO^3Na^2 augmenterait l'alcalinité du sang s'il n'était pas éliminé par les reins à ce moment. Et plus tard, lorsque le sang aura à fabriquer la sécrétion alcaline de l'intestin, inversement : l'acidité urinaire augmentera. Pour souligner ce jeu alternatif entre les besoins du tube digestif dans les éléments acides ou alcalins du sang, et la réaction de l'urine, citons QUINCKE qui rapporte le cas d'une femme qui vomissait jusqu'à 3 litres de liquide acide par jour, et dont l'urine était constamment alcaline malgré son alimentation azotée.

FISKE parle de la variabilité de la vague alcaline sous diverses influences, aussi bien au point de vue du degré de son élévation, qu'au point de vue du moment de sa production.

LE NOIR et DE FOSSEY donnent aussi la dénomination de vague alcaline et vague acide aux variations de l'acidité urinaire sous l'influence de la digestion. Pour eux c'est la vague acide qui est infiniment variable selon les sujets et chez le même sujet, le moment de l'ouverture du pylore et du passage dans le duodénum du bol alimentaire étant très variable

à la fois chez les différents sujets et aussi pour le même sujet.

M.-P. WEILL dit que pour le même régime il existe des variations physiologiques d'un individu à l'autre, et d'un jour à l'autre pour le même individu.

L'*influence de la faim*, selon le même auteur, est pareille à celle de la digestion par analogie des mécanismes : sécrétion acide au niveau de l'estomac, donc acidité urinaire abaissée ; en effet, le pH s'élève avant l'heure du repas. D'ailleurs cela est inconstant, et dépend des dispositions individuelles.

Le *travail musculaire très intense* (exercice physique, contractions utérines de l'accouchement) augmente l'acidité urinaire par la production d'acide lactique. D'après FUSTIER cette augmentation serait surtout prononcée le lendemain d'une marche.

STRASSER et KUTHY signalent que les *bains chauds* à 30°-32° provoquent de l'hyperacidité urinaire.

HAUSSMANN fait remarquer qu'une diurèse abondante diminue la valeur relative de l'acidité de l'urine, mais augmente la quantité des acides éliminés ; quand la diurèse serait peu abondante, il y aurait *réten*tion des acides dans l'organisme.

M.-P. WEILL nous apprend que les perturbations *nerveuses*, l'émotion, le travail, surtout le travail intellectuel, la sédentarité, contribuent à l'hypoacidité urinaire.

GÉRARD écrit, que pendant le jour : l'acidité est maxima le matin, elle baisse dans l'après-midi, et pendant la nuit se maintient à une hauteur moyenne.

M.-P. WEILL déclare formellement que l'acidité urinaire du matin au réveil est *fixe* chez le même individu, et que quelques heures après, les urines ont une acidité diminuée même si le sujet est à jeûn.

Voici ce qui concerne les *variations physiologiques* de l'acidité urinaire. On voit qu'un nombre infini de facteurs intervient dans la variation de la réaction urinaire.

Quant à ses *variations pathologiques*, c'est pour ainsi dire tout un continent, dont nous n'explorons qu'une petite partie et qui est le domaine de la tuberculose pulmonaire.

ARTICLE 2

Techniques de mesure

Anciennes : acidimétrie; modernes : électrométrie et colorimétrie. Électrométrie : théorie d'Arrhénius, cH , pH , formule de Nernst, piles de concentration, électrode de Coggeshall, potentiomètre, dispositif expérimental, technique de la mesure. Colorimétrie. Avantages et défauts de ces méthodes.

Depuis quelques années l'acidimétrie a fait de grands progrès. Autrefois l'on se servait d'une méthode purement *chimique* ; actuellement on se sert de méthodes *physico-chimiques*, infiniment plus précises, mais présentant aussi des causes d'erreurs, quoique bien moindres. Ces dernières méthodes, du moins l'électrométrie, ne sont pas encore vulgarisées

et restent enfermées dans les laboratoires de recherches scientifiques.

On se sert couramment de la méthode ancienne pour évaluer l'acidité d'un liquide. Cette méthode consiste à verser goutte à goutte dans 10 cmc de la solution étudiée et en présence de IV-V gouttes de phénolphtaléine, une solution de soude N/10 jusqu'à obtention d'une teinte rose persistante ; le nombre de cmc de soude ainsi employés est multiplié par le coefficient 0,00365 pour exprimer l'acidité en HCl, et par 100 pour avoir l'acidité par litre. L'on complète l'analyse en calculant l' NH^3 . Pour cela on neutralise la solution rose obtenue par 10 cmc de formol (procédé RONCHÈSE), et l'on continue d'y verser la soude goutte à goutte jusqu'à nouvelle perception de la teinte rose persistante ; le nombre de cmc de soude employés en second lieu est multiplié par le coefficient 0,0017, coefficient d' NH^3 , et par 100 pour avoir la quantité d' NH^3 par litre.

Mais les techniques anciennes, depuis la simple détermination de la réaction acide ou alcaline jusqu'à l'évaluation du degré de l'acidité par le titrage à la soude suscitent de nombreuses critiques.

En effet, si nous examinons la manière selon laquelle se comportent les différents acides urinaires en présence des réactifs indicateurs, nous verrons que tel principe alcalin au tournesol sera neutre ou acide à la phtaléine (GÉRARD). De plus, comme nous l'enseigne HUGOUNENCQ : « pour la plupart des indicateurs aucun des trois phosphates sodiques qui sont les agents principaux de la réaction de l'urine, ne

possède une réaction neutre : PO_4Na^3 est fortement alcalin ; PO_4HNa^2 possède une alcalinité encore très nette ; $\text{PO}_4\text{H}^2\text{Na}$ est franchement acide ». GÉRARD nous apprend que lorsque l'on sature par la soude une urine en présence de la phénolphthaleïne, le virage sera perçu après saturation seulement de deux des trois valences de l'acide phosphorique. HUGUET et VIEILLARD disent qu'il est impossible d'apprécier la réaction avec une précision supérieure à 2-3 gr. de réactif.

C'est que l'*acidité d'un liquide dépend exclusivement du nombre des ions H en liberté*. Cette notion est une des plus importantes, surtout pour ce qui concerne les liquides physiologiques qui nous intéressent particulièrement. En effet, une partie des acides de ces liquides s'y trouve à l'état des sels ; une autre fixée sur les substances albuminoïdes. Or, cette dernière catégorie d'acides ne joue aucun rôle dans l'acidité du liquide, tant que ces acides restent fixés aux substances albuminoïdes ; donc la seule acidité qui puisse nous intéresser, c'est l'acidité *actuelle* du liquide, acidité fournie par les ions H en liberté.

Nous voici arrivée à un point d'importance capitale au point de vue du dosage de l'acidité. Avec les moyens habituels, c'est-à-dire en employant une solution alcaline versée goutte à goutte en présence d'un indicateur coloré, que voyons-nous se produire ?

L'adjonction d'un alcali libère les acides fixés aux substances albuminoïdes ; par conséquent, l'acidité du liquide augmente, et nos résultats de dosage sont faux. Il importe donc d'employer une méthode de

dosage qui nous permettrait d'évaluer l'acidité effective d'un liquide, acidité qui dépend uniquement des ions H en liberté, l'*acidité actuelle*, et non l'*acidité potentielle* (M.-P. WEILL).

Telle est la méthode du titrage des ions H par l'électrométrie, et c'est elle que nous avons adoptée.

*
* *

Electrométrie

C'est PASTEUR qui dans ses études sur la fermentation nous a donné la première notion sur les effets de l'acidité dans les processus biochimiques : une acidité relativement élevée favoriserait la fermentation alcoolique, et une acidité basse entraverait la fermentation de la bière. Il avait donc reconnu des *degrés d'acidité* que nous attribuons maintenant à la *concentration en ions H*.

En effet, le terme acidité désigne deux propriétés différentes. Envisageons une solution normale de SO_4H^2 et une *même* quantité d'une solution normale d'acide acétique. Pour neutraliser chacune de ces solutions il faudra employer la *même* quantité de soude. Pourtant, nous savons bien que dans toutes ces réactions l'acide sulfurique présente une acidité bien plus forte que l'acide acétique. A quoi attribuer alors la production de ce phénomène ? C'est que *l'acidité d'une solution est d'autant plus grande qu'elle contient plus d'ions H en liberté* ; or, l'acide sulfurique est très fortement dissocié, c'est-à-dire contient beaucoup d'ions H en liberté.

Qu'est-ce donc que l'ion H ?

L'expérience avait appris que si l'on intercalait entre les pôles d'une pile électrique du $NaCl$ *solide* ou si l'on les plongeait dans de l'eau distillée, aucun courant ne se produirait. Mais en *dissolvant* du $NaCl$ dans de l'eau distillée et en y plongeant les pôles d'une pile électrique, on constate le passage d'un courant. La solution de $NaCl$ est ce que l'on appelle un *électrolyte*. Tous les acides, toutes les bases, tous les sels en solution sont des électrolytes.

Lorsqu'une substance ne se trouve pas dissoute, sa molécule n'est *pas dissociée* et les atomes de cette molécule ne sont pas chargés d'électricité, ils n'ont pas de propriétés physiques, ils n'ont *que des propriétés chimiques*. Aussitôt dissoute, la molécule *se dissocie* en ses atomes qui perdent leurs propriétés chimiques d'atomes et *acquièrent une charge électrique*. Alors l'atome porte le nom d'*ion*.

Pourquoi certains solvants comme l'eau, causent-ils ou permettent-ils la dissociation d'une molécule en ions ? Cette question n'a pas encore trouvé de réponse satisfaisante.

Les ions métalliques et les ions H se portent à la cathode, les ions métalloïdiques, les ions oxhydrique et les radicaux se portent à l'anode. Nous savons que deux électricités de signe contraire s'attirent, donc il est facile d'établir que les ions attirés à la cathode sont chargés positivement, et ceux attirés à l'anode le sont négativement. Ce sont les ions qui par leur mouvement vers les électrodes transportent l'électricité, c'est-à-dire constituent le courant au sein de la

solution. Aussitôt arrivés aux électrodes, les ions sont *déchargés* par ces dernières et *reprennent leurs propriétés chimiques d'atomes*, ce qui leur permet alors de donner lieu aux actions secondaires de l'électrolyse réagissant sur le liquide où ils se trouvent en solution.

La proportion de substance non décomposée est d'autant plus faible que la solution est plus étendue, c'est-à-dire, plus est élevé le degré de dilution d'un électrolyte, plus la proportion d'ions libres est grande.

Cet exposé constitue la *théorie de la dissociation électrolytique* énoncée en 1877 par SVANTE ARRHÉNIUS.

Les ions OH sont des ions basiques, les ions H sont des ions *acides*.

La partie de la substance *non dissociée* contenue dans le solvant, renferme *en réserve* des atomes H qui pourront devenir des ions H si la dilution devient plus forte ; cette réserve porte le nom d'*acidité potentielle*. L'acidité donnée à un liquide par les ions H libres s'appelle *acidité actuelle*.

Le cH ou la *concentration en ions H* d'une solution est le nombre d'ions-grammes d'H par litre de cette solution.

SÔRENSEN pour des raisons de simplification d'exposé, proposa un autre mode de notation, le pH. On l'établit de la façon suivante : cH étant un nombre connu on calcule un nombre pH tel que l'on ait : $cH = 10^{-pH}$ ce qui montre que $pH = \log 1/cH$, ou bien : le pH est le logarithme décimal de l'inverse de

la concentration en ions H . Le pH est un nombre purement conventionnel, en fonction du cH . Le cH de l'eau pure : $cH = 10^{-7,07}$ son pH est donc 7,07.

L'eau étant un liquide neutre, on a $pH = pOH$; par conséquent $pH = 7,07$ est un indice de neutralité. Les variations dans un sens ou dans l'autre indiqueront l'acidité ou l'alcalinité du liquide.

$pH = 7,07 = pOH$. Réaction neutre.

$pH < 7,07 < pOH$. Réaction acide.

$pH > 7,07 > pOH$. Réaction basique.

Remarquons, que les variations du pH se font en *raison inverse* de celles de la cH , ce qui est une source de malentendus pour ceux qui ne sont pas initiés à la théorie.

Lorsque l'on met en contact deux solutions différentes (ou deux métaux, expérience de GALVANI) une différence de potentiel s'établit entre les deux corps en contact. En particulier, cas des piles, lorsque l'on plonge une électrode de métal dans une solution d'un sel du même métal on constate une différence de potentiel entre l'électrode et la solution.

NERNST suppose que l'énergie électrique qui se manifeste ainsi dans les piles correspond à une *tension de dissolution* du métal ; il suppose que l'électrode de métal se dissout légèrement dans la solution, et que l'énergie électrique représente le *travail de la pression osmotique*. On peut alors établir la formule suivante qui relie la différence de potentiel à la pression osmotique de la solution :

$$E = RT/n \log P/p \text{ où}$$

E = différence de potentiel entre l'électrode et la solution.

R = constante des gaz parfaits.

T = température absolue.

n = valence du métal.

p = pression osmotique de la solution.

P = tension de dissolution du métal.

Or, p est proportionnel à la concentration c des ions métalliques dans la solution. On peut donc écrire :

$$E = RT/n \log C/c$$

C étant une constante qui correspond à P, et qui par conséquent dépend uniquement du métal considéré (on l'appelle aussi parfois « tension de dissolution »).

Ce qui nous intéresse dans cette formule, c'est que nous pouvons calculer c par la mesure de E, toutes les autres quantités étant des quantités connues.

L'hydrogène se conduit dans certaines conditions comme un métal. En effet, lorsqu'il est adsorbé par du Pt divisé, il se conduit *comme une électrode de métal*, c'est-à-dire, plongé dans une solution où se trouvent des ions H il détermine une différence de potentiel entre l'électrode et la solution, et il possède une tension de dissolution déterminée. Or, comme le Pt a une tension de dissolution négligeable, une électrode recouverte de noir de Pt, saturée d'H, se conduit comme une « électrode d'H ». Si nous pouvons déterminer la différence de potentiel entre cette

électrode d'H et une solution nous pourrons, en nous servant de la formule de NERNST, calculer le cH dans cette solution.

En appliquant cette formule au cas présent nous aurons :

$$E = RT/n \log C/cH$$

Afin d'éliminer la constante C on ne mesure pas directement la différence de potentiel entre l'électrode et la solution. Pour cela on construit une « *pile de concentration* ». Le principe est le suivant : on a une électrode d'H plongeant dans une solution contenant 1 ion-gr. d'H par litre (solution normale). Si E_1 et E_2 sont les différences de potentiel entre les électrodes et les solutions, on va mesurer $E_2 - E_1$. Or, on a :

$$E_1 = RT/n \log C + RT/n \log 1/C_1.$$

$$E_2 = RT/n \log C + RT/n \log 1/C_2.$$

Alors on a :

$$E_2 - E_1 = RT/n (\log 1/C_2 - \log 1/C_1).$$

C'est-à-dire :

$$E_2 - E_1 = (RT/n) (P_2 - P_1).$$

Comme P_1 est connu, on peut ainsi calculer P_2 :

$$P_2 = P_1 + \frac{E_2 - E_1}{\frac{RT}{n}}$$

En pratique, au lieu de la solution normale d'H on emploie une électrode au calomel dont la FEM est connue et constante.

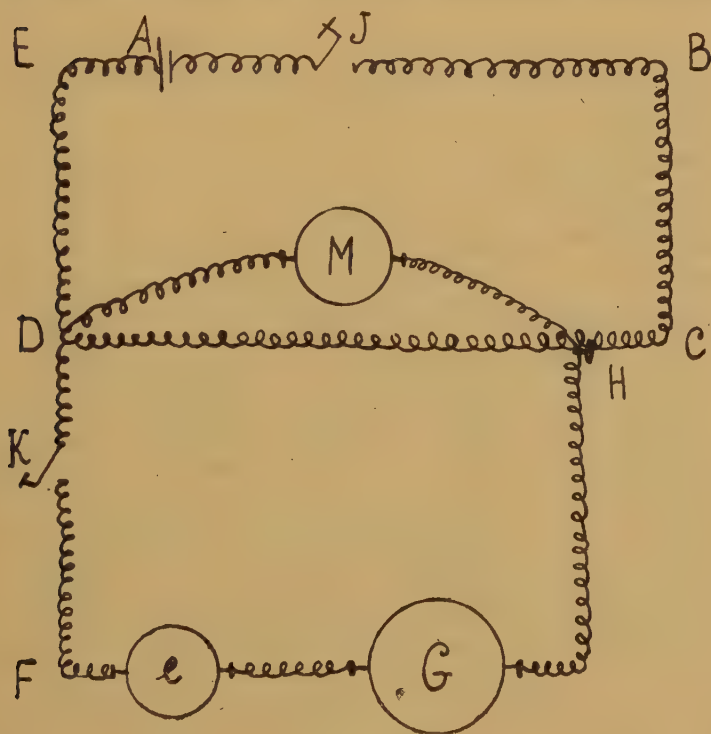
L'électrode au calomel, de COGGESHALL, est constituée par une couche de mercure très pur, puis une couche de calomel également pure, et recouvrant le

tout, une solution de KCl de concentration définie ; sa différence de potentiel avec l'électrode normale à H à 18° est égale à Ov., 251.

La forme de l'autre électrode varie et elle est adaptée à l'objet de la mesure. Nous nous sommes servie de l'électrode de HILDEBRAND. Elle est constituée par une lame de platine enduite du noir de Pt.

Ces deux électrodes plongées dans certaines conditions dans le liquide à examiner vont constituer une pile de concentration, et pour mesurer la FEM de cette pile de concentration, l'on se sert du *potentiomètre*.

Voici schématiquement le principe du potentiomètre. Un circuit fermé contenant un accumulateur est



parcouru par un courant ; la résistance totale du circuit étant constante, le courant qui le parcourt est constant. Soit I ce courant dans le circuit principal. Soit e la FEM à mesurer.

Nous branchons sur le circuit principal ABCDE un circuit dérivé DFGH, G étant un galvanomètre et H un point variable sur le circuit principal. Lorsqu'on fait varier la résistance de la portion DH du circuit principal faisant varier la position du point H, la différence de potentiel entre les points D et H varie proportionnellement à cette résistance.

On dispose donc d'une différence de potentiel variable qu'on peut opposer à la FEM (e) à mesurer (celle de la solution étudiée). Lorsque cette différence de potentiel devient égale à e , le circuit dérivé n'est plus siège d'aucun courant ; on s'en aperçoit à ce que l'aiguille du galvanomètre reste au zéro. Comme la différence de potentiel entre D et H est indiquée par le millivoltmètre (M), cette opération constitue une mesure de la FEM e .

Au premier abord, on peut se demander *pour quelle raison* on n'emploie pas tout simplement un voltmètre pour mesurer directement e ?

En voici la raison ; considérons le circuit formé par la FEM à mesurer, de résistance intérieure r , et un voltmètre de résistance intérieure q . La loi d'Ohm nous donne :

$$e = i(r + q)$$

et aussi, en considérant V , différence de potentiel aux bornes de la pile :

$$V = iq$$

Par suite, $V = e - ir$. Or, on se propose de mesurer e ; et ce que l'on mesure en réalité, c'est V qui, comme on le voit, est différent de e . Dans un seul cas $V = e$, c'est lorsque i est nul. Il faut donc employer une méthode de mesure *dans laquelle au moment de la mesure la pile ne débite pas*. Comme nous l'avons vu plus haut, c'est précisément le cas de la méthode potentiométrique.

Le potentiomètre de KLING et LASIEUR est une application de ce montage schématique. Dans la pratique de l'opération, on dispose de 2 interrupteurs ; l'un, J, placé sur le circuit principal, constamment fermé durant l'opération, l'autre, K, interposé sur le circuit dérivé est constitué par un bouton qui ne permet de fermer ce circuit dérivé que pendant un court instant, à ce moment-là on observe l'aiguille du galvanomètre, et lorsque cette courte fermeture la laisse immobile, cela veut dire que l'on a réalisé l'équilibre et que, par suite, la différence de potentiel entre les points D et H est égale à la FEM (e) à mesurer. A ce moment, un millivoltmètre M mesure la différence de potentiel entre D et H.

Quel est, enfin, le *dispositif expérimental* pour déterminer la teneur en ions H d'une solution ?

Le liquide dont on veut mesurer la teneur en ions H est contenu dans un récipient dans lequel plongent 2 électrodes : la cathode représentée par une électrode de HILDEBRAND et l'anode par le pôle positif de l'élément au calomel. Ce dernier est relié à la solution à examiner par un tube qui contient une solution de KCl à un titre déterminé (nous avons employé une

solution saturée). Le KCl est employé pour éviter des différences de potentiel au contact de la solution étudiée et de l'électrode au calomel en raison des mobilités très voisines et inverses des ions K et des ions Cl, ce qui tend à maintenir constante la différence de potentiel à la jonction.

En effet, le *potentiel de diffusion* est d'autant plus élevé que la solution renferme d'ions de mobilités plus différentes ; cette FEM supplémentaire due à la diffusion s'ajoute à la différence de potentiel due à la tension de dissolution. En particulier, au contact de la plupart des solutions physiologiques et du KCl le potentiel de diffusion a une valeur *très faible* et peut être *négligé*, car les χ_H de ces solutions sont faibles, et l'interposition d'une solution saturée de KCl abaisse le potentiel de diffusion.

Un courant d'hydrogène réglé par un détendeur à sa sortie de la bombe passe, afin de se purifier des matières organiques, par un barboteur contenant une solution de MnO_4^-K et puis par un autre contenant de l'eau distillée, et arrive constamment au niveau de la lame de Pt de la cathode, en raison d'une bulle par seconde. Nous avons déjà exposé comment une électrode à H plongée dans une solution où se trouvent des ions H se comporte comme une électrode métallique plongée dans une solution du même métal. Il s'établit donc une différence de potentiel entre l'électrode à H et la solution ; il s'agit de la mesurer, puisque nous pourrions alors calculer le pII de cette solution, nous servant de la formule de Nernst.

Il est nécessaire de *maintenir constante la tempé-*

ralure du système pendant la détermination du pH, la dissociation en ions s'élevant avec la température.

Technique. — On commence par préparer son électrode, c'est-à-dire, la recouvrir par le noir de Pt. Pour cela, on la plonge d'abord dans du SO_4H_2 chaud, on la lave à l'eau et on l'utilise comme cathode dans l'électrolyse d'une solution de chlorure de Pt à 1 %, renfermant 0,1 % d'acétate de Pb jusqu'à ce qu'elle soit recouverte entièrement d'un enduit d'un beau noir. L'électrode ainsi préparée sert pour toute une série d'analyses.

Avant de se servir de l'électrode, l'on fait pendant dix minutes l'électrolyse d'une solution de SO_4H_2 à 5 % au moyen d'une pile et prenant l'électrode de Hildebrand comme électrode négative où viendra se dégager l'hydrogène qui sera adsorbé par le noir de Pt, et réalisera ainsi une « électrode d'hydrogène ».

Après cela, on lave l'électrode à grande eau, puis à l'eau distillée, et ensuite l'on peut commencer une détermination.

Pour cela, l'on plonge dans la solution à examiner d'une part l'électrode à hydrogène que l'on unit à la fiche — du potentiomètre (nous nous sommes servi du potentiomètre de KLING et LASSIEUR), et, d'autre part, la tubulure de l'élément de COGGESHALL contenant une solution saturée de KCl ; cet élément est relié à la fiche + du potentiomètre.

D'autre part, on établit les contacts de l'accumulateur au potentiomètre, respectivement à la fiche + et —. Une vis (J, voir *schéma*) tournée à fond ferme

le circuit en introduisant l'accumulateur. Ensuite, on ouvre le robinet de la bombe à hydrogène avec les précautions habituelles, et l'on règle à l'aide du détendeur la sortie du gaz de telle façon qu'il se forme une bulle par seconde au niveau de l'électrode à II et au sein de la solution étudiée.

Au bout d'un temps, variable avec la solution étudiée, on peut prendre la première mesure. Pour cela l'on appuie pour un court instant sur un bouton (K, voir schéma) qui ferme le circuit dérivé (solution examinée) alors l'aiguille du galvanomètre s'incline du côté du courant le plus fort. C'est en avançant ou en reculant le bouton H (voir schéma), c'est-à-dire, en augmentant ou en diminuant la portion DH et donc sa FEM que l'on oppose à la FEM de la solution à étudier, que l'on arrive à égaliser la FEM de la portion variable DH avec celle de la solution à examiner; à ce moment, l'aiguille du galvanomètre reste immobile au zéro : en effet, les 2 FEM étant égales, aucun courant ne passe plus dans le circuit ; c'est alors que l'on prend la mesure indiquée par l'aiguille du millivoltmètre et qui exprime la FEM de la portion DH et donc de la solution étudiée, puisque à ce moment leurs FEM sont égales l'une à l'autre.

Le résultat définitif est celui qui est obtenu identique 3 fois de suite à 5 minutes d'intervalle.

Dans notre cas, chaque détermination nous prenait un temps variable : de 45 minutes à 1 h. 30.

Pour la lecture du millivoltmètre il faut placer l'œil de façon que l'aiguille coïncide avec son image dans un miroir placé au regard de la graduation.

Le chiffre ainsi obtenu est le terme E de la formule donnée dans le prospectus joint à l'appareil et construite d'après la formule de Nernst. Ici $pH = \frac{E - A}{B}$

Une table donne les valeurs respectives de A (électrode au calomel) et de B avec les variations de la température. Pour avoir le pH il ne reste plus qu'à faire les calculs selon cette formule et à l'aide des tables jointes.

Pour contrôler l'électrode à H, on peut se servir de la solution :

Soude normale	50 cmc
Acide acétique normal	100 cmc
Eau distillée	350 cmc

qui donne avec l'électrode au calomel saturée une valeur de E égale à 517 millivolts entre 15°-18°.

Si un écart de voltage se produit, il faut vérifier et nettoyer les connections à l'émeri fin et au pétrole, et recourir au replatinage de l'électrode, en la plongeant dans du SO^4H^2 chaud ; bien la nettoyer et recouvrir de nouveau du noir de Pt.

Colorimétrie

Colorimétrie. — Il nous resté à mentionner une autre méthode moderne qui est la colorimétrie.

Le principe est de *comparer le milieu à étudier* additionné d'un indicateur, à *une échelle de solutions étalonnées* de pH croissant.

Pour opérer, il faut se munir d'une boîte dont la paroi supérieure est percée de 4 trous en 2 rangées, et la paroi antérieure est munie d'un verre dépoli.

Appelons A et B les 2 trous de la première rangée, C et D ceux de la deuxième, et de telle façon que C soit en arrière de A, et D en arrière de B. La boîte ainsi construite porte le nom de *comparateur*. On pose en A et en B un tube à essai contenant 10 cmc d'eau distillée ; en C, on met la solution à étudier additionnée d'un indicateur ; enfin, en D on fait défiler les tubes-étalons jusqu'à ce que la teinte de l'étalon perçue en B soit la *même* que celle de la solution à étudier, perçue en A.

On sait que le virage d'un indicateur ne se fait pas brusquement pour une valeur du pH déterminée, mais au contraire graduellement à mesure que varie le pH. Au lieu d'un point de virage, il existe donc, pour chaque indicateur, un véritable domaine de virage.

Pour la plupart des indicateurs usuels (phénolphthaleïne, paranitrophénol, méthylorange, rouge Congo, violet de méthyle, etc.), ce domaine de virage comprend de une à deux unités de pH. On prépare alors un très grand nombre d'indicateurs, dont les domaines se recourent, si bien qu'on peut à l'heure actuelle déterminer aisément un pH compris entre 1 et 13.

Pour des mesures courantes, on se sert d'une série de solutions colorées, préparées et conservées avec soin, faites avec divers indicateurs, et correspondant à des valeurs de pH dont chacune ne diffère de la précédente que d'une faible quantité.

On peut se servir également d'un tableau dû à CLARK et LUBBS reproduisant le plus fidèlement pos-

sible les nuances de 72 solutions colorées, préparées avec 8 indicateurs et dont le pH varie de 0,2, de 1,2 à 9,8.

Critique des méthodes modernes. — Un examen superficiel pourrait conduire à penser que la méthode colorimétrique de détermination du pH est commode à employer et susceptible d'une excellente précision. En pratique, il en est tout autrement. Le fait d'introduire dans la mesure les qualités de l'œil de l'observateur et de se mettre à la merci des conditions d'observations : nature de l'éclairage, etc., rend la méthode extrêmement incommode. Il s'ensuit que l'approximation des résultats, qui pourrait théoriquement être de l'ordre de 25 °/100 pour des pH voisins de 10, tombe en pratique à 25 %, c'est-à-dire, est 10 fois moins grande (KOLTHOFF ; SORESENSEN).

La méthode potentiométrique nous a paru supérieure à la méthode colorimétrique au point de vue de la précision car elle permet de remplacer un facteur essentiellement subjectif et variable avec les individus (la lecture colorimétrique), par un appareil dont les données peuvent être considérées comme constantes, lorsqu'on les vérifie fréquemment, comme nous l'avons fait au moyen des solutions étalons. Un autre avantage réside dans ce fait que les étalons colorés dont se sert la méthode colorimétrique, s'altèrent assez rapidement à la lumière et virent de teinte à la lumière ; ils demandent donc à être renouvelés fréquemment. D'autre part, dans la méthode colorimétrique, on doit introduire dans la solution à étudier une substance étrangère, ce qui peut apporter une

cause d'erreur. En fait, l'approximation est extrêmement satisfaisante.

Si on remplace dans la formule de Nernst les constantes par leur valeur, on obtient : $E \text{ volts} = 0,0577 \text{ pH}$.

On voit ainsi que les galvanomètres, généralement employés dans cette méthode, étant sensibles à $1/100.000^{\circ}$ de volt, on peut déterminer le pH avec une erreur relative qui, en s'entourant des précautions nécessaires, est de l'ordre de 10 %.

Nous ne voulons pas dire par là que la méthode colorimétrique n'ait pas de valeur pour chercher la réaction de l'urine. Bien au contraire : pour faire des recherches courantes dans la pratique médicale, cette méthode, plus simple et plus rapide, est à préférer. Mais pour des recherches physiologiques la méthode potentiométrique nous a paru préférable.

Nous ne la considérons pas, d'ailleurs, comme parfaite ; elle est sujette à certaines erreurs, et notamment l'entraînement par le courant d'hydrogène de l'acide carbonique de l'urine.

Il ne faut pas attendre de la méthode des chiffres absolus, mais nos résultats sont assez concordants pour que nous les considérons comme des moyennes approximatives.

*
* *

Quels sont les *chiffres normaux* de l'acidité urinaire, donnés par les auteurs ?

HUGOUNENQ nous donne dans son « Précis de Chimie Biologique » une acidité normale variant de 1 gr. 15 à 2 gr. 30 en HCl par litre selon la méthode chimique.

Il nous dit aussi que sa teneur en ions H libres est inférieure à celle d'une solution qui contiendrait moins de 0 mgr 05 d'HCl par litre et que, donc, l'urine est un liquide à peu près neutre, selon la méthode physique.

MAILLARD donne comme chiffre 0 gr. 045 en H par vingt-quatre heures, ce qui correspond à 1 gr. 64 d'HCl.

FOA et HENDERSON donnent comme cH dans l'urine normale en moyenne 0 gr. 000.003 de H par litre ; $cH = 3 \times 10^{-6}$.

LESCŒUR et Mlle MOQUET en cherchant les relations entre les métaux alcalino-terreux et l'acidité urinaire, ont examiné 6 échantillons d'urine, provenant de 3 sujets normaux ; ils ont trouvé le pH de valeurs fort variables : 7,2, 7, 6,2, 5,6, 5,3 et 4,9.

POUR HENDERSON et PALMER le pH urinaire normal varie de 4,8 à 7,4 mais le plus souvent il est nettement acide.

DAUTREBANDE, mentionnant ces auteurs, parle d'une moyenne de 5,3.

Que conclure de cette énumération ?

Que le pH urinaire, image de la réaction de l'urine, *varie essentiellement* avec les conditions physiologiques de l'organisme ; c'est ce qui explique les résultats aussi variables donnés par les auteurs. Il importe donc, pour entreprendre des analyses comparatives d'opérer sur des urines émises à la *même* heure de la journée et dans des conditions physiologiques aussi *analogues* que possible.

Dans ces conditions, nous prendrons comme va-

leur moyenne et normale du pH urinaire chez un sujet au repos et à jeun depuis la veille, le chiffre de 5,2 le matin au réveil.

Comme nous l'avons déjà dit, le pH varie sous l'influence de la digestion. Ainsi, FISKE évalue de 0,4 à 2 l'élévation du pH, qui constitue la vague alcaline.

M.-P. WEILL dit que, sous l'influence de la faim, le pH s'élève à 7-7, 2-7, 4 avant l'heure du repas.

LE NOIR et DE FOSSEY ont trouvé un abaissement du pH de 0,2 à 0,4 à jeun; dans les mêmes conditions et après un effort musculaire prolongé cet abaissement a été plus prononcé : de 0,5 à 0,6. Les mêmes auteurs évaluent la vague alcaline (sous l'influence de la sécrétion gastrique) à 0,4-0,6 ; et la vague acide (sous l'influence de la sécrétion intestinale) à 1,2 en faisant la différence avec le chiffre de la vague alcaline.

HENDERSON et PALMER ont cherché les variations extrêmes chez le sujet normal et ont constaté qu'après ingestion de 10 grammes de phosphate monosodique, la plus grande acidité observée était de 4,70 et après ingestion de bicarbonate de soude (dose ingérée allant jusqu'à 40 gr.), la plus grande alcalinité observée était de 8,70.

CHAPITRE II

La réaction de l'urine chez les Tuberculeux pulmonaires

ARTICLE PREMIER

Historique

*Les partisans de l'hypoacidité urinaire
et ceux de l'hyperacidité urinaire ; opinion mixte ;
persistance de l'acidité.*

En 1892, dans le *British Medical Journal* du 21 mai, apparaît un article de HALE WHITE, intitulé : « On a condition of the urine met with in phthisis », et où l'auteur signale que l'urine des tuberculeux présente une longue persistance d'acidité.

Cet article a suscité de nombreuses recherches et les opinions émises jusqu'à présent sont très variables.

Certains auteurs affirment l'hypoacidité de l'urine

des tuberculeux, d'autres affirment son *hyperacidité*, d'autres émettent une *opinion mixte*, quelques-uns sont affirmatifs sur la *persistance de l'acidité* urinaire des tuberculeux ; il y a, enfin, quelques auteurs qui sont d'avis que la réaction de l'urine des tuberculeux n'a *aucune valeur pratique* étant très variable.

Théorie de l'hypoacidité urinaire. — OLIVESCO, BOUREAU, JOULIE, GAUTRELET, NICOLAIDI, VIEILLARD à la suite de leurs recherches étaient unanimes à affirmer la diminution de l'acidité urinaire chez les tuberculeux. La thèse de LE COAT DE KERVEGUEN confirme cette *hypoacidité*.

Pour BOUCHARD aussi, les tuberculeux sont des hypoacides et la progression de la tuberculose s'explique par l'augmentation dans le sang de la proportion des bicarbonates et phosphates alcalins, qui font devenir le sang plus liquide ; le sang circule alors mieux activant toutes les oxydations et l'intensité des échanges organiques, ce qui achemine le malade vers la consommation. Et d'autre part, le BK évoluant mal dans un milieu acide, l'on connaît bien qu'en terrain arthritique, la tuberculose évolue dans sa forme fibreuse, c'est-à-dire, sa forme la moins grave.

Cette question de la réaction du sang chez les tuberculeux sera discutée prochainement dans la thèse de M. DELORE.

Il faut en arriver à CANTER pour voir attribuer à l'hypoacidité urinaire chez les tuberculeux une place prépondérante dans la maladie. Pour lui le tuberculeux est un hypoacide. Il trouve que le nombre de cmc

de solution décimale de soude nécessaire pour saturer l'acidité urinaire d'un sujet normal pendant vingt-quatre heures, tombe de 450-550 cmc à 300 cmc et même au-dessous ; en plus, la tension sanguine et la sécrétion de l'HCL gastrique croissent proportionnellement à l'acidité du sang. Or, que voyons-nous chez les tuberculeux ? Ce sont des hypotendus qui ne connaissent pas la sensation de faim. Donc, ce sont des hypoacides.

CHATELAIN expose dans sa thèse que l'acidité est diminuée dans la tuberculose. Le chiffre normal étant de 1 gr. 64 en HCl par vingt-quatre heures, il trouve aux tuberculeux de la première période 1 gr. 37 et dans la tuberculose avancée 1 gr. 02 et 0 gr. 94.

PERTIK écrit que l'acidité urinaire baisse progressivement du premier au troisième stade de la tuberculose ; qu'elle est sensiblement moindre chez la femme ; et enfin, que la réaction acide en quatre-cinq jours fait place à une réaction alcaline.

LABBÉ et VITRY parlent d'une « chute d'acidité frappante et importante avec l'évolution de la tuberculose ». Ils trouvent des chiffres d'acidité suivants (les premiers résultats ont été obtenus par le procédé GRIMBERT et MOREL, où la normale est de 1,39) :

Tuberculeux au 1 ^{er} degré....	1 gr. 03	2 gr. 34
Tuberculeux au 2 ^e degré....	0 gr. 94	1 gr. 79
Tuberculeux au 3 ^e degré....	0 gr. 78	0 gr. 71

Mlles TARTAKOVSKI et SOLOVIEFF, dans leurs thèses, constatent aussi une diminution de l'acidité avec la progression de la tuberculose. Mlle SOLOVIEFF avait

trouvé une chute d'acidité moyenne de 1 gr. 04 sur 34 analyses de tuberculeux en dernière période, et une moyenne de 0 gr. 79 sur 8 analyses faites quinze jours avant la mort.

A cette opinion s'oppose celle de l'*hyperacidité* urinaire chez les tuberculeux.

Théorie de l'hyperacidité urinaire. — En premier lieu nous devons citer MALMÉJAC. Selon lui, le taux de l'acidité urinaire chez les tuberculeux par litre et en SO^4H^2 est de :

Tuberculeux au 2° degré 0 gr. 9910

Tuberculeux au 3° degré 2 gr. 2870

Si nous rappelons que la normale moyenne d'acidité trouvée par GAUTRELET est de 0 gr. 849 en SO^4H^2 , nous pourrions aisément nous rendre compte qu'il résulte des recherches de MALMÉJAC que les tuberculeux du 2° et 3° degrés ont leurs urines hyperacides.

SUZANNE dans sa thèse a suivi MALMÉJAC dans ses recherches sur la persistance de l'acidité et sur les taux moyens des acidités. Pour les tuberculoses ouvertes il a trouvé 1 gr. 1881 et 0 gr. 9592 pour les tuberculoses fermées ; c'est-à-dire, il est arrivé comme MALMÉJAC à dire que l'urine des tuberculeux était hyperacide.

EFIMOV écrit : « La réaction d'une urine fraîchement recueillie et bouillie est amphotère au tournesol chez les sujets tuberculeux. Dans le cas de tuberculose avérée la réaction devient très acide. Ces 2 faits sont spécifiques de la tuberculose. »

ARLOING, DUMAREST et MAIGNON ont toujours trouvé

acide la réaction de l'urine éliminée par les tuberculeux.

Il existe, enfin, des *opinions mixtes*.

Opinions mixtes. — Ainsi CANTER tout en affirmant l'hypoacidité urinaire des tuberculeux constate l'hyperacidité au stade ultime.

De même, MALMÉJAC trouve de l'hypoacidité urinaire au premier degré de l'affection et dans un stade ultime, de l'hyperacidité ; il donne pour la première période un chiffre de 0 gr. 6756 de SO^4H^2 par litre, ce qui est au-dessous de la normale (0,849).

IMBERT dans sa thèse conclut qu'en général l'acidité est abaissée chez les tuberculeux mais qu'elle augmente à la troisième période. Il a toujours trouvé une réaction urinaire acide, jamais alcaline, ni amphotère.

CHATELAIN trouve que chez les anciens tuberculeux, guéris, l'acidité est exagérée.

PIÉRY dans son livre sur la tuberculose pulmonaire parle de l'hypoacidité chez les prétuberculeux et de l'hyperacidité de la tuberculose évolutive et chez les tuberculeux apyrétiques.

Pour GASTRIOTA il y a une légère hypoacidité au début, et de l'hyperacidité ensuite.

BARABASCHI trouve peu de différence avec les sujets sains, toutefois il parle de l'hypoacidité au troisième degré.

Persistance de l'acidité. — Quant aux recherches sur la *persistance de l'acidité* urinaire chez les tuberculeux, MALMÉJAC y attache une importance telle qu'il

arrive à dire qu'elle est « un véritable diagnostic précoce de la tuberculose ». Selon lui, la persistance de l'acidité urinaire chez un sujet normal est de sept jours.

Chez les tuberculeux au 1^{er} degré.. 17 jours

Chez les tuberculeux au 2^e degré .. 26 jours

Chez les tuberculeux au 3^e degré .. 40 jours

HALLÉ WHITE était le premier à signaler cette persistance d'acidité urinaire chez les tuberculeux.

SUZANNE avait suivi MALMÉJAC dans ses recherches et avait obtenu les résultats suivants : chez les sujets sains la persistance de l'acidité était de 11 jours.

Dans les tuberculoses fermées, 10 jours et demi.

Dans les tuberculoses ouvertes, 34 jours.

Ces chiffres sont légèrement plus faibles que ceux de MALMÉJAC. SUZANNE ensemençant les urines par les ferments de l'urée, est arrivé à conclure que les urines des tuberculeux étaient un milieu défavorable à ces ferments, c'est-à-dire, acide.

CHATELAIN donne les chiffres de persistance suivants :

Sujets sains 8-12 jours

Premier degré de tuberculose 15 jours

Lésions plus avancées 10 jours

Pourtant certaines urines normales auraient présenté une persistance de vingt à quarante jours.

CHATELAIN considère l'évaluation de l'acidité urinaire et de sa persistance, comme *privée de toute valeur pratique* ; LETULLE, GASTRIOTA, BARABASCHI sont du même avis.

HENDERSON et PALMER faisant des recherches au

courant de diverses maladies ont trouvé un pH urinaire de 6,10 dans la tuberculose pulmonaire et 5,52 dans la tuberculose pulmonaire avec pneumothorax, sans en tirer aucune conclusion.

ARTICLE 2

Recherches personnelles

*— Technique ; classification des résultats en tableaux ;
leur interprétation.*

En abordant notre travail, nous nous sommes tracée le plan de recherches suivant : 1) pH des sujets normaux ; 2) pH des tuberculeux.

Nous avons tenu compte dans l'horaire des prises de l'urine de l'opinion de M.-P. WEILL qui dit d'après ses recherches récentes que l'acidité urinaire du matin au réveil est fixe chez le même individu, et que, quelques heures après, les urines ont une acidité diminuée, même si le sujet est à jeun.

Nous avons donc fait nos recherches sur les urines de 6 heures du matin, en ayant bien soin de recueillir ces urines sous huile de paraffine afin de ne pas laisser échapper à la mesure du pH les acides volatils comme l'acide carbonique, et de les examiner le plus près possible du moment de leur émission. Nos sujets étaient tous au même régime d'hôpital, et n'avaient aucune médication acide ou alcaline.

Nous avons, en outre, fait parallèlement à la méthode physique du pH des dosages de l'acidité et de l' NH_3 sur les urines des vingt-quatre heures par la méthode chimique.

Nous avons voulu vérifier, en passant, la persistance de l'acidité urinaire. Pour cela, nous avons recueilli les urines du matin, des sujets à jeun dans un ballon stérilisé et avec toutes les précautions aseptiques. Nous avons bouché les ballons par du coton stérilisé et nous les avons laissés à la température habituelle du laboratoire. Mais peut-être par une erreur de technique qui nous échappe, nous ne sommes pas parvenue à garder les urines de nos malades, aussi bien que celles des sujets sains, acides plus que de trois à cinq jours, la mesure d'acidité étant faite par le potentiomètre.

Nous avons évalué le pH urinaire chez les sujets normaux aux différents moments de la journée, en obtenant les moyennes suivantes :

Les urines de 6 heures avaient un pH de 5,20

Les urines de 9 heures avaient un pH de 5,03

Les urines de 13 heures avaient un pH de 4,87

Les urines de 16 heures avaient un pH de 5,08

mais, ayant constaté une variation du pH urinaire très marquée (de 4,84 à 7,60) selon l'heure de la journée et une constance du pH du matin relative chez le même sujet, nous nous joignons à l'opinion de M.-P. WEILL, que chez un sujet sain le taux de l'acidité au réveil est plutôt *fixe*.

Disons, en passant, qu'ayant examiné 3 fois et à quinze jours d'intervalle les urines d'un même sujet

sain à la même heure (6 h.), nous avons constaté chaque fois *le même résultat* : $pH = 5,20$; chez ce même sujet les urines des vingt-quatre heures examinées à quinze jours d'intervalle ont donné chaque fois le même résultat : $pH = 5,70$.

Mais ces recherches poussées plus loin auraient élargi hors de mesure le cadre de notre travail ; et si nous mentionnons nos résultats, c'est avec la pensée qu'ils pourront peut-être servir un jour à celui qui entreprendra ces recherches.

Nous avons examiné les urines de 40 tuberculeux des services hospitaliers, et nous exposons nos résultats en 4 tableaux.

Nos résultats

Interprétation et discussion

Comment interpréter nos résultats ?

Il nous faut pour cela faire appel aux données de la physiologie relatives à l'équilibre acide : base du sang.

L'étude de l'*équilibre acido-basique du sang* a fait l'objet dans ces dernières années de très importantes recherches, de la part notamment de BIGWOOD, HENDERSON, etc. ; récemment encore DAUTREBANDE exposait la « Physiologie de l'équilibre acides : bases » dans son rapport au XVIII^e Congrès de Médecine.

La bibliographie de la question se trouve dans l'article de BIGWOOD et dans le rapport de DAUTREBANDE.

C'est en s'inspirant de ces récentes acquisitions que nous faisons l'exposé suivant :

On sait que dans le cas de fonctionnement physiologique normal, et notamment, de *ventilation pulmonaire normale* (les poumons étant sains et fonctionnant normalement) la réaction de l'urine dépend surtout de l'*alimentation* et du *fonctionnement digestif*.

Mais ce facteur n'est plus seul à considérer lorsque la ventilation pulmonaire devient *anormale* ; la réaction de l'urine se trouve alors influencée par le jeu de la *respiration*, nous allons voir comment.

Rappelons que nous avons trouvé à l'urine de 6 heures du matin chez un sujet normal, $\text{pH} = 5,20$; que l'acidité normale par litre est de 1 gr. 15-2 gr. 30, et que le chiffre normal de NH_3 varie de 0,4-1 gr.

TABLEAU I. — Toutes ces urines sont *acides* ; comment expliquer cette acidité?

On sait que la réaction de l'urine est fonction de l'équilibre acide : base du sang, et que ce dernier est lié lui-même à la ventilation pulmonaire, à la tension du CO_2 alvéolaire, et à l'excrétion de cet acide volatil. On sait, d'autre part, que la CH du sang est fonction du rapport de CO_3H^2 libre à CO_3H^2 combiné aux bicarbonates du sang, CO_3HNa , c'est-à-dire :

$$\text{CH} = \frac{\text{CO}_3 \text{H}^2}{\text{CO}_3 \text{HNa}}$$

Considérons la tension du CO_2 alvéolaire dans la tuberculose pulmonaire *étendue* ; par suite de l'éten-

Tableau 1. — *Lésions pulmonaires suffisamment étendues pour déterminer de l'acidose gazeuse. Hypéracidité urinaire.*

Nom	Age	Forme anatomo-clinique et évolution	R A	p H	Par 24 heures			Par litre	
					Vol.	Acid.	NH ₃	Acid.	NH ₃
C	24	Scissurite bacillaire gauche avec réaction parenchymateuse.....	55,6	5,12	1100	2,66	0,95	2,42	0,86
G	30	Ulcéro-caséuse bilatérale évolutive, amaigrissement, gros ganglions cervicaux	56,4	4,98	800	2,38	0,87	2,98	1,09
O	26	Fibro-caséuse bilatérale, amaigrissement.....	56	4,95	—	—	—	—	—
B	55	Pneumonie tuberculeuse du poulmon gauche; ulcération rapide des lésions; Pneumoth. artificiel; guérison.....	59,2	4,92	2100	4,41	1,45	2,10	0,69
G	18	Pneumonie bacillaire.....	—	5,05	—	—	—	—	—
		Amaigrissement, extension des signes pulm.; pneumoth. artificiel sans succès; analyse faite 40 jours après la première analyse.....	60,7	4,84	1200	2,98	1,12	2,48	0,93
M	43	Fibreuse bilatérale, non évolutive; pas de fièvre; expector. peu abondante; rares B. K.....	60,7	4,74	2200	4,93	1,83	2,24	0,83
M	20	Ulcéro-caséuse unilatérale; pneumoth. artif. n'entrave pas l'évolution.....	59	4,67	1400	3,71	1,83	2,58	1,31
X	42	Fibro-caséuse subfébrile, lentement évolutive.....		5,07	—	—	—	—	—
		Un mois après.....		5,19					
X	36	Ulcéro-caséuse bilatérale.....		5,06	1500	3,69	1,32	2,46	0,88
C	27	Fibreuse congestive, nombreuses petites hémoptysies; sclérose des sommets.....		4,93	3300	4,69	1,98	1,42	0,60
D	48	Pleurale; aucun signe pulm. pas de B K dans les crachats; à la ponction: lymphocytose, puis empyème avec polynucl. et B K.....		4,80	500	3,94	0,69	1,97	1,38
P	—	Bilatérale ulcéro-caséuse; amaigrissement; toux émetisante; troubles digestifs; température à grandes oscillations; ramollissement étendu sans géode.....		4,78	1000	2,54	1,05	2,54	1,05
G	44	Fibreuse bilatérale, non évolutive; pas de fièvre; expect. peu abondante; rares B K		4,77	1800	4,57	1,89	2,54	1,05
B	—	Fibro-caséuse bilatérale; laryngite bacillaire; amylose du foie: to 37,6 - 38,8....		4,72	3000	5,01	2,04	1,67	0,68
M	27	Fibreuse congestive, rapide atteinte de l'état général, pas de B K; hémoptysie abondante.....		4,69	800	2,62	1,05	3,28	1,36
V	28	Bilatérale hémoptoïque; ilots purulents dans les crachats.....		4,55	2000	4,98	1,92	2,49	0,96
F	35	Bilatérale fibro-caséuse; hémoptysies répétées.....		4,45	1300	3,34	1,49	2,57	1,14
V	30	Ulcéro-caséuse du poulmon gauche. Tentative de pneumothorax abandonnée.....		4,13	1400	4,40	1,66	2,93	1,47
		Moyennes.....		4,82	—	3,78	1,45	2,42	1,02

due des lésions, la ventilation pulmonaire est diminuée, la tension du CO^2 alvéolaire augmente, et comme la tension du CO^2 artériel est physiologiquement *la même* que celle du CO^2 alvéolaire, la tension du CO^2 libre du sang devrait augmenter ; cette augmentation entraînerait d'après la formule précédente une variation de la cH du sang par augmentation du terme CO^3H^2 . Mais *la cH du sang* (équilibre acide : base) *doit rester constante*. Dans ce but, un ensemble de facteurs compensateurs vient modifier secondairement un des termes de la formule ci-dessus, quand l'autre terme est altéré.

C'est précisément ce qui se passe dans le cas envisagé par nous ; le CO^3H^2 étant augmenté, les bicarbonates du sang, CO^3HNA (Réserve alcaline = RA), vont augmenter, et l'équilibre acide : base est ainsi conservé.

Cette augmentation de la RA chez les tuberculeux pulmonaires à lésions suffisamment étendues a été constatée par DAUTREBANDE et par CORDIER et DELORE.

Or, d'autres recherches (DAVIS, HALDANE, KENNAWAY, HAGGARD, HENDERSON) ont établi que : à l'augmentation de pression du CO^2 alvéolaire et à l'augmentation consécutive de la RA du sang correspondait une acidité urinaire *plus grande*, une sécrétion ammoniacale *accrue*, et une *diminution* de l'élimination urinaire des bicarbonates.

Cet état porte le nom d'*acidose gazeuse*.

Expérimentalement, l'acidose gazeuse a été réalisée en faisant respirer des sujets dans une atmosphère chargée de CO^2 dans des proportions variables. DA-

VIS, HALDANE et KENNAWAY sont alors arrivés à cette conclusion : que dans l'acidose gazeuse ainsi déterminée l'urine devenait plus acide et son NH^3 augmentait.

HAGGARD et HENDERSON écrivent à ce sujet : « Le défaut d'oxygène diminue l'alcalinité du sang ».

D'après les résultats publiés par DELORE, on peut considérer que la RA d'un sujet normal en repos et à jeun depuis douze heures a une valeur moyenne de 54.

En se reportant à notre tableau, on voit que les chiffres de la RA sans être certes très exagérés, sont d'une façon régulière *supérieurs* à la moyenne normale (ces chiffres de la RA nous ont été communiqués par M. DELORE).

Nos observations du tableau I confirment donc les expériences précédentes et à la fois sont vérifiées par elles en montrant l'*augmentation de l'acidité urinaire*.

TABLEAU 2. — Ces urines sont *alcalines*. Comment donc expliquer cette réaction différente des réactions précédentes ?

Des recherches récentes et notamment celles de DAUTREBANDE ont établi que *chez les tuberculeux avancés le débit cardiaque diminue* ; il en résulte un ralentissement circulatoire avec *accumulation de CO^2* qui surexcite le centre respiratoire bulbaire. Il s'en suit de l'*hyperventilation pulmonaire*, d'où *alcalose gazeuse*. L'acidose gazeuse constatée précédemment chez ces malades peut donc faire place à l'alcalose gazeuse.

Or, ce qui caractérise l'alcalose gazeuse, c'est la diminution de la tension du CO^2 alvéolaire ; que se

TABLEAU 2. — *Lésions pulmonaires très étendues. Etat général très altéré. Urines hypocides*

Nom	Age	Forme anatomo-clinique et évolution	pH urin.	Par 24 heures		Par litre	
				vol.	acid.	acid.	NH ³
D	20	Lésions tubercul. multiples : cutanées (lupus), osseuses, laryngées, pulm. Forme ulcéro-caséuse très évolutive. Hecticité. Analyse faite 46 jours avant la mort...	5,25	900	2,30	2,55	0,84
T	34	Ulcéro-caséuse très avancée; laryngite, dysphonie; inanition. Décès 30 jours après l'analyse	5,36	1900	2,46	1,30	0,57
C	31	Ulcéro-caséuse bilatérale à évol. très rapide; analyse faite 16 j. avant la mort....	5,57	—	—	—	—
P	43	Ulcéro-caséuse bilatérale; pneumothorax spontané; poussées 40 ^o 5 et 40 ^o 8; épanchement.....	5,92	850	—	—	—
S	41	Ulcéro-caséuse très avancée; hecticité; analyse faite 25 jours avant la mort.....	6,19	1200	1,96	1,64	0,57
S	42	Ulcéro-caséuse; laryngite; hecticité; analyse faite 11 jours avant la mort	6,50	—	—	—	—
V	58	Fibro-caséuse avec excavation à gauche	5,25	1250	2,30	1,84	0,84
		4 mois après.....	5,67	—	—	—	—
G	30	Fibro-caséuse hémoptoïque évolutive; parti à la suite d'une grande hémoptysie..	5,35	1000	2,46	2,46	0,77
K	22	Ulcéro-caséuse; tr. mauv. état général; a voulu quitter l'hôpital en pleine évolution.	5,55	1000	2,20	2,20	0,73
P	20	Pneumonie caséuse avec géode du poumon gauche.....	6,04	—	—	—	—
		15 jours après.....	6,37	—	—	—	—
B		Fibro-caséuse; lésions très étendues; dyspnée.....	6,42	3000	1,98	0,66	0,21
O	34	Bilatérale fibro-caséuse évolutive.....	6,15	1900	1,98	1,04	0,33
S		Bilatérale fibro-caséuse évolutive; dyspnée	6,19	1200	1,97	1,64	0,57
S	16	Broncho-pneumonie tuberculeuse.....	6,28	1400	1,91	1,36	0,50
		Moyennes.....	5,86		2,15	1,67	0,54

passé-t-il alors dans le sang? le CO_3H^2 diminue, et comme la réaction compensatrice est en général insuffisante, le pH du sang va augmenter.

Cette augmentation du pH sanguin chez les tuberculeux pulmonaires avancés sera développée dans un prochain travail de M. DELORE sur les notions d'acidité et d'alcalinité dans leurs rapports avec la tuberculose, et a fait l'objet d'une importante communication de MM. CORDIER et DELORE au Congrès de Médecine de 1925.

Mais on sait en physiologie que lorsque le sang devient plus alcalin, *l'acidité urinaire diminue* (ingestion ou injection de bicarbonate de soude). On s'explique donc, que dans ces conditions d'élévation du pH du sang, le pH de l'urine augmente en même temps que la sécrétion de l' NH_3 diminue. C'est ce que nous voyons chez nos malades du tableau II.

D'ailleurs, les recherches faites par des auteurs américains ont apporté à ces faits une confirmation expérimentale.

GRANT et GOLDMANN ont fait respirer le plus profondément possible les sujets en expérience ; cette respiration forcée amène, au bout de quinze à soixante minutes, des contractures tétaniques. Ils analysent alors le sang, l'urine, la tension du CO_2 dans les alvéoles et concluent : « De la baisse de la tension du CO_2 dans les alvéoles résultent : une diminution du pH du sang, une réduction de la capacité en CO_2 du plasma, *l'inversion de la réaction de l'urine qui devient alcaline, une diminution de l'excrétion de l' NH_3 .* »

COLLIP et BACKUS ont poussé leurs recherches dans la même voie et sont arrivés à des conclusions analogues.

DAVIS, HALDANE et KENNAWAY concluent : « Dans l'alcalose de la respiration forcée ou l'ingestion de bicarbonate, l'urine devient alcaline, l' NH^3 diminue ou disparaît.

HAGGARD et HENDERSON disent que l'hyperpnée abaisse le CO^2 alvéolaire, par suite la relation CO^3H^2 à NaHCO^3 et, par suite, la CH du sang.

TABLEAU 3. — Tuberculose torpide, lésions peu étendues. Réaction urinaire normale

Nom	Age	Forme anatomo-clinique et évolution	pH urin.	Par 24 heures			Par litre	
				vol.	acid.	NH^3	acid.	NH^3
D	37	Infiltration très discrète du sommet droit, rien au poumon gauche, pas de BK; début depuis 2 mois par asthénie, amaigrissement; 2 légers crachements de sang.....	5,28	1000	2,30	0,80	2,30	0,80
G		Hémoptysie récente; exagér. des vibr. du somm.dr. avec râles congestifs.	5,22	1000	2,38	0,84	2,38	0,84
C		Antécéd. bacill. certains, hémoptysie récente, expector. bacillifère, au sommet dr. quelques râles de bronchite, qui ont disparu peu à peu..	5,17	1500	3,09	1,30	2,06	0,86
A	19	Tuberculose fibreuse hémoptoïque; pas de BK.....	5,15	1100	2,66	0,95	2,42	0,86
M	23	Signes cliniques et radiosc. discrets aux 2 sommets, 2 hémopt. légères, expectorat. non bacillifère	5,37	1100	2,44	0,85	2,22	0,77
Moyennes.....			5,24		2,57	0,95	2,27	0,83

TABLEAU 3. — Chez un certain nombre de sujets, le pH urinaire a été trouvé *normal*; mais ces sujets avaient des lésions pulmonaires *peu étendues*, ce qui peut expliquer le maintien d'une réaction urinaire à son niveau ordinaire.

TABLEAU 4. — *Cas à résultats discordants*

om	Age	Forme anatomo-clinique et évolution	pH urin.	Par 24 heures			Par litre	
				vol.	acid	NH ³	acid.	NH ³
G	44	Ulcéro-cas. bilat.; tr. évol. héciticité.	4,72	2000	4,76	1,84	2,38	0,92
D	42	Ulcéro-cas. bilat. tr. avancée, amaigr., diarrhée, toux émétis., foie gros et doul., subdélire depuis l'entrée, 1 ^{re} à grandes oscillations, analyse faite 12 jours avant la mort	4,77	700	1,70	0,81	2,43	1,16
B	22	Ulcéro-cas. bilat., rapidement évolutive. Décédée 10-15 jours après son entrée dans le service.....	5,0	»	»	»	»	»
G	53	Bilat. fibr.: quelq. crachats hémopt.; l'on état génér.; 1 ^{re} normale; radio: géode sous-clavic. gauche.	5,40	1500	4,47	1,81	2,98	1,21
P	47	Sclérose et emphysème étendus d'origine indéterminée. Expectoration abond., non bacillifère.....	6,15	1900	2,77	1,39	1,42	0,73

Il y a enfin un certain nombre d'urines que nous n'avons pu classer dans les tableaux précédents. Ces cas ne sont pas très nombreux d'ailleurs, et pour les expliquer on peut invoquer de nombreux facteurs d'erreurs : alimentation du sujet, putréfaction de l'urine, erreur de technique, entraînement de l'acide carbonique par le courant d'hydrogène. Peut-on, d'ailleurs, exiger des recherches biologiques des résultats constants et uniformes, surtout dans une étude et avec des techniques aussi délicates que les nôtres?

Nous avons surtout envisagé jusqu'ici la réaction ionique de l'urine évaluée par le pH ; mais ce serait une erreur grossière que de la confondre avec l'acidité totale. DAUTREBANDE dit à ce sujet : « il ne faut tou-

tefois pas confondre l'évaluation des acides libres totaux qui nous intéresse ici avec celle des ions H libres (pH). La première méthode dose les acides non dissociés en même temps que les ions H dissociés. La seconde ne détermine que le pH. »

Nous avons, naturellement, chez un certain nombre de malades recherché l'acidité totale de l'urine par la méthode chimique, et nos résultats sont sensiblement superposables.

On voit que les urines sont le plus souvent *acides* ou *hyperacides* pendant la plus grande partie de l'évolution de la tuberculose pulmonaire ; mais que cette réaction n'est pas permanente, puisque chez les tuberculeux plus avancés on peut constater de l'hypoacidité urinaire par suite du fléchissement de l'état général et notamment du fléchissement cardiaque.

Ainsi peuvent s'expliquer par les phases différentes auxquelles les analyses ont été faites les résultats contradictoires donnés par les auteurs.

La réaction de l'urine chez les tuberculeux n'a donc que la valeur d'un phénomène secondaire, qui reflète plus ou moins partiellement l'étendue des lésions pulmonaires et l'état du fonctionnement respiratoire et cardiaque, par l'intermédiaire des modifications de l'équilibre acide : base du sang. Comme par ailleurs d'autres facteurs interviennent sans aucun doute, pour modifier la réaction de l'urine (facteur digestif surtout) on ne saurait donc pratiquement attacher d'importance clinique à la réaction de l'urine chez les tuberculeux.

CONCLUSIONS

I. — La question d'acidité urinaire chez les tuberculeux a déjà donné beaucoup d'études qui ont été contradictoires.

Pour les uns l'urine des tuberculeux est *hypoacide*, pour d'autres elle est *hyperacide*, et pour d'autres, enfin, elle se distinguerait non seulement par de l'hyperacidité, mais même par la *persistance anormale* de cette réaction.

Certains auteurs ne se sont pas contentés de rechercher quelle était la réaction de l'urine chez les tuberculeux, ils lui ont attribué une *valeur clinique*.

II. — Les progrès récents de la chimie physique permettent d'aborder l'étude de la réaction des liquides biologiques d'une façon plus précise (théorie des ions, concentration en ions H, notation de Sørensen, pH). On voit dans tous les domaines de la biologie cette notion de cH intervenir.

Nous avons appliqué la méthode potentiométrique de recherche de la concentration en ions H à l'étude

de la réaction urinaire chez les tuberculeux pulmonaires. Notre but a été triple :

- 1) Rechercher *le sens* de cette réaction et ses *variations possibles aux différentes phases* de la maladie ;
- 2) Voir de quels facteurs *physiologiques* elle dépendait ;
- 3) Etablir quelle était sa *valeur clinique* : diagnostic et pronostic.

III. — Nos analyses ont porté sur l'urine de 40 tuberculeux, présentant les formes anatomo-cliniques les plus variées, l'urine étant prélevée dans des conditions aussi analogues que possible.

L'urine est *normalement acide*. Nous considérons comme pH moyen de l'urine normale le chiffre de 5,3 donné par HENDERSON et PALMER ; nous-même avons trouvé le chiffre de 5,2.

IV. — Chez un premier groupe de malades (18 malades), la réaction de l'urine a été trouvée *inférieure* à la normale (le pH allant de 5,19 à 4,13). Ces malades, ayant un pH inférieur à la normale, c'est-à-dire de l'*hyperacidité* urinaire, présentaient tous des *lésions étendues* de forme d'ailleurs variable, les unes ulcéro-caséuses, les autres fibreuses.

Chez un deuxième groupe de malades (14 malades) elle fût *supérieure* à la normale (le pH allant de 5,24 à 6,50). Ces sujets à urines *hypoacides* avaient tous des lésions ulcéro-caséuses *très étendues, évolutives*, avec une *déchéance générale très marquée*.

Dans un troisième groupe (5 malades) le pH était

normal. Il s'agissait de tuberculeux ayant des lésions *peu étendues* et un *état général conservé*.

Dans un quatrième groupe nous avons réuni un certain nombre (5) de réactions urinaires que nous n'avons pu faire rentrer dans les groupes précédents.

V. — Pour interpréter ces différences de la réaction urinaire chez les tuberculeux, il faut faire appel à la physiologie de l'équilibre acide : base, et notamment au fonctionnement anormal de la respiration et de la circulation chez les tuberculeux pulmonaires, à partir d'une certaine période.

Il arrive un certain moment dans l'évolution de la tuberculose pulmonaire, où l'extension des lésions pulmonaires provoque une *acidose gazeuse* ; d'où, *augmentation de l'acidité urinaire*.

Dans un stade ultérieur, le *fléchissement cardiaque* contemporain de la déchéance générale entraîne par accumulation de CO_2 au niveau du bulbe une *surventilation* pulmonaire, d'où *alcalose gazeuse* ; l'alcalinité du sang augmente, l'*acidité urinaire diminue*.

Il est certain que la réaction de l'urine chez les tuberculeux n'est pas subordonnée seulement au fonctionnement respiratoire et circulatoire ; d'autres facteurs interviennent (le facteur digestif notamment). Ce fait et les causes d'erreur inhérentes à la technique, expliquent qu'il y ait des malades (groupe IV), chez lesquels le pH urinaire ne peut être superposé au stade anatomo-clinique, comme dans les groupes précédents.

VI. — La réaction de l'urine chez les tuberculeux pulmonaires est donc *variable*, ainsi d'ailleurs que le faisaient prévoir les résultats contradictoires des auteurs.

Elle n'a donc la valeur que d'un phénomène *secondaire* à de multiples facteurs, mais surtout au facteur *respiratoire* et ultérieurement au facteur *circulatoire*.

Elle n'a pas de valeur clinique.

VII. — Mais cette étude est intéressante à considérer du point de vue de la *physio-pathologie* de la tuberculose pulmonaire et dans ses grandes lignes elle est d'accord avec les données actuelles sur l'équilibre acides : bases chez les tuberculeux pulmonaires.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu :

ROQUE

LE DOYEN,

JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 Novembre 1925

Pour le Recteur et par délégation :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

L. JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

AMBARD et SCHMIDT. — De la formation de l'ammoniaque urinaire au niveau du rein (*Arch. de maladies des reins et des organes génito-urinaire*, 1922, t. I).

AMBARD. — Physiologie normale et pathologique des reins.

AMiot. — *Thèse de Paris*, 1924.

ARLOING, DUMAREST et MAIGNON. — De l'élimination des tuberculeux (*Revue de la Tuberculose*, 1907).

ARTHUS. — *Eléments de chimie physiologique*.

BARABASCHI. — L'acidità della urine nello tubercolosi (*Gazzetta degli ospedali e delle cliniche*, n° 1, 1^{er} janvier 1911).

BIGWOOD. — Equilibre acide-base du sang (*Annales de Médecine*, février 1925).

BOUCHARD. — Maladies par ralentissement de la nutrition.

CANTER. — Tuberculose pulmonaire (*Revue de Médecine*, avril 1904).

CHATELAIN. — L'acidité urinaire, son dosage, son étude clinique chez les tuberculeux (*Thèse de Nancy*, 1911).

CLARK. — The determination of hydrogen ions.

COLLIP et BACKUS. — The effect of prolonged hyperpnœa on the carbon dioxide combining power of the plasma, the carbon dioxide tension of alveolar air and the excretion of acid and basic phosphate and ammonia by the kidney (*American journal of physiology*, 1920, vol. 51, p. 568).

- CORDIER et DELORE. — Communication, 18^e Congrès de Médecine française.
- COSTE. — Equilibre acido-basique des milieux biologiques (*Presse Médicale*, 10 juin 1925).
- COUTIÈRE. — Ions hydrogène et physiologie générale (*Biologie Médicale*, octobre et novembre 1924).
- DAUTREBANDE. — Physiologie de l'équilibre acides : bases
1^o (*Rapport au 18^e Congrès de médecine française*).
— 2^o (*Société Belge de Biologie*, 1923).
— 3^o (*Société Belge de Biologie*, octobre 1925).
- DAVIS, HALDANE et KENNAIVAY. — Experiments on the regulation of blood alkalinity (*American Journ. of Physiol.*, 1920, vol. 54, p. 32).
- DELORE. — 1^o De l'alcalinité et de l'acidité des milieux biologiques (*Journ. de Méd. de Lyon*, 5 juin 1924).
— 2^o Acidose rénale et acidose diabétique (*Journ. de Méd. de Lyon*, 5 novembre 1924).
— 3^o (*Presse Médicale*, janvier 1925; La Réserve alcaline, 5 décembre 1924).
— 4^o (*La Médecine*; La Réserve alcaline, sept. 1925).
- DENIGÈS. — Contribution à l'étude de l'acidité de l'urine physiologique.
- EFIMOV. — Deux réactions chimiques dans le diagnostic de la tuberculose (*Vratchebnaïa Gazeta*, n^o 51, 19 décembre 1910).
- GASTRIOTA. — L'acidità urinaria indagata come grado, persistenza e aumento (*Gazetta degli ospedali e delle cliniche*, n^o 1, 1^{er} janvier 1911).
- GAUTIER. — Chimie biologique normale et pathologique.
- GÉRARD. — Traité des urines.
- GOUGET. — L'acidité urinaire dans la tuberculose (*Presse Méd.*, 8 nov. 1913).
- GRANT et GOLDMAN. — A study of forced respiration : experimental production of tetany (*American Journ. of Physiol.*, 1920, vol. 52, p. 209).

HAGGARD et HENDERSON. — Hemato-respiratory functions (*Journ. of Biolog. chemistry*, 1920, vol. 43). 1° The fallacy of asphyxial acidosis.

— 2° How oxygen deficiency lowers the blood alkali.

HALE WHITE. — On a condition of the urine met within phthisis (*British Medical Journ.*, 1892, 21 mai).

HENDERSON. — 1° Neutrality regulation in animal organism (*American Journ. of Physiol.*, 1908, t. 21, p. 427).

— 2° The neutrality equilibrium in blood and protoplasm (*Journ. of Biologic. chemistry*, 1909, t. 7, p. 29).

— 3° The process of acid excretion (*Journ. of Biologic. chemistry*, 1911, vol. IX, p. 403).

HENDERSON et PALMER. — 1° On the intensity of urinary acidity in normal and pathological conditions (*Journ. of Biologic. chemistry*, 1913, vol. XIII, p. 393).

— 2° On the extremes of variation of the concentration of ionized hydrogen in human urine (*Journ. of Biologic. chemistry*, 1913, vol. XIV, p. 81).

HUGOUNEQ. — Précis de chimie physiologique et pathologique.

IMBERT. — Thèse de Lyon, 1909-1910.

JOULIE. — *Bulletin de Thérapeutique*, 1900.

KOLTHOFF. — Der Gebrauch der Farbenindikatoren, Julius Springer, Berlin.

LABBÉ et VITRY. — 1° *Société de Biologie*, 29 nov. 1913.

— 2° *Société de Biologie*, 6 décembre 1913.

— 3° L'acidité urin. chez les tubercul. (*Presse Méd.*, 10 juin 1914).

LAMBLING. — Précis de biochimie.

LE NOIR et DE FOSSEY. — 1° Extrait des comptes rendus des séances de l'Acad. des Sciences, t. CLXXVIII, p. 2.008, séance du 10 juin 1924.

— 2° Séance du 12 mai 1924, p. 1632.

LESCOEUR. — Thèse de Lille, 1911. Sur les relations qui existent entre certains coefficients urinaires et les divers modes de l'activité humaine, principalement le travail intellectuel.

- LESCOEUR et Mlle MOQUET. — Comptes rendus de la Soc. de Biol., 24 nov. 1924).
- LETULLE. — Thèse de Paris, 1912. L'étude des réactions humérales dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique de l'infection tuberculeuse.
- MAILLARD. — 1° Le métabolisme de l'azote humain (*Revue Scientif.*, 1910, 26 février).
- 2° *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, 1908. Détermination numérique de l'excrétion urinaire de l'azote sous diverses formes chez l'homme normal.
- MALMÉJAC. — 1° Congrès internat. de la Tuberculose, 1905 (Rapport au).
- 2° Associat. franç. pour l'avancem. des sciences, 2 août 1909.
- 3° *Presse Méd.*, 1909, p. 665. L'uro-réaction diagnostique précoce de la tuberculose.
- BOLL (Marcel). — Cours de chimie.
- NASH et BENEDICT. — The ammonia contents of the blood and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism (*Journ. of. Biolog. chemistry*, 1921, t. XLVIII).
- NERNST. — *Chimie générale*, édition 1913, t. II, p. 460, 477, 479.
- PERTIK. — *Virchow's Archiv.*, vol. CCXIII, fasc. 2-3, 1913. Zur Acidität der Harn bei Tuberkulose.
- PETETIN. — Thèse de Paris, 1922. La mesure de l'acidité et de l'alcalinité par les procédés modernes.
- PIÉRY. — Tuberculose pulmonaire.
- ROBERTSON. — Neutrality of the blood (*Journ. of. Bolog. chem.*, 1910, t. VII).
- SOLOVIEFF (Mlle). — Contrib. à l'ét. de l'élim. azotée chez les phtis. (Thèse de Paris, 1909).
- SÔRENSEN. — Comptes rendus du laboratoire de Carlsberg, t. VIII, 1909, p. 28.
- SUZANNE. — Contrib. à l'ét. de la persist. de l'ac. urin., particulièrement chez les tubercul. (Thèse de Toulouse, 1910).

TARTAKOVSKI. — *Thèse de Paris*, 1912. Etude de l'acidité urinaire chez les tuberculeux.

TREADWELL-BOLL (Marcel). — Analyse qualitative.

VIEILLARD. — 1° L'urine humaine.

— 2° Essai de séméiologie urinaire.

WEILL M.-P. — 1° L'acidimétrie urinaire (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôpit.*, 20 nov. 1924).

— 2° L'acidose (*Monde Médical*, 15 mai 1924).

WEILL, LÉVY-DARRAS, GUILLAUMIN. — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1^{er} avril 1924.

YVON et MICHEL. — Manuel d'analyse des urines et de séméiologie urinaire.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos.....	7
Introduction.....	9
Chapitre Premier.— Article 1. La réaction de l'urine; aperçu physiologique	10
Article 2. Techniques de mesure.....	20
Chapitre II.— La réaction de l'urine chez les Tuber- culeux pulmonaires.....	41
Article 1. Historique	41
Article 2. Recherches personnelles.....	47
Conclusions.....	59
Bibliographie.....	63

